

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1943
ANNÉE 1940

THESE

40

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Auguste JULIA

Né le 1^{er} Avril 1910 à Vanves (Seine)

11 MARS 1943

**Contribution à l'Étude
du Syndrome d'Hyperfolliculinisme**

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de
Médecine et de Pharmacie de l'Université de Toulouse
en Juillet 1940

MM. SOULA, *Président.*

MEMBRES DU JURY..

BUGNARD

BRUSTIER

DELAS

VALDIGUIÉ, *Suppléant.*

Assesseurs.

IMPRIMERIE TOULOUSAINE (LION RAOUL)
2, RUE ROMIGUIÈRES, 2
TOULOUSE

**Contribution à l'étude
du Syndrome d'Hyperfolliculinisme**

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Auguste JULIA

Né le 1^{er} Avril 1910 à Vanves (Seine)

Contribution à l'Étude du Syndrome d'Hypertolliculnisme

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de
Médecine et de Pharmacie de l'Université de Toulouse
en Juillet 1940

MEMBRES DU JURY..	}	MM. SOULA, <i>Président.</i>	}	<i>Assesseurs.</i>
		BUGNARD		
		BRUSTIER		
		DELAS		
		VALDIGUIÉ, <i>Suppléant.</i>		

IMPRIMERIE TOULOUSAINE (LION RAOUL)
2, RUE ROMIGUIÈRES, 2
TOULOUSE

1940

Faculté de Médecine de Paris

TABLEAU DU PERSONNEL

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

Anatomie.	MM. ROUVIERE. Léon BINET. STROHL. POLONOVSKI Robert DEBRE.
Physiologie.	
Physique médicale.	
Chimie médicale.	
Bactériologie.	
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique gé- nérales.	BAUDOUIN. PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie médicale.	MONDOR.
Pathologie chirurgicale.	LEROUX. CHAMPY.
Anatomie pathologique.	
Histologie.	TIFFENEAU. AUBERTIN. TANON. BALHAZARD.
Pharmacologie et matière médi- cale.	
Thérapeutique.	LEVY-VALENSI.
Hygiène et médecine préventive.	Henri BENARD.
Médecine légale.	CHIRAY.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	ABRAMI. HIESSINGER. LOEPER. RATHERY.
Pathologie expérimentale et com- parée.	LEREBOULLET.
Hydrologie thérapeutique et cli- matologie.	NOBECOURT.
Clinique médicale.	LAINEL-LAVASTINE.
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance.	GOUGEROT.
Clinique des maladies des en- fants.	GUILLAIN.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encé- phale.	LEMIERRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	CUNEO. GOSSET. GREGOIRE. LENORMANT.
Clinique des maladies du sys- tème nerveux.	VELTER. CHEVASSU.
Clinique des maladies infectieu- ses.	
Clinique chirurgicale.	
Clinique ophtalmologique.	
Clinique urologique.	



	MM.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale.	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologi- que.	HARVIER.
Clinique thérapeutique chirur- gicale.	LEMAITRE.
Clinique propédeutique.	Pierre DUVAL.
Clinique de la tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédi- que de l'adulte.	TROISIER.
Clinique de cardiologie.	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie . . .	LAUBRY.
Assistance médico-sociale.	Clovis VINCENT.
	N...
Professeurs sans chaire.	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Pathologie chirurgicale.	AMELINE.
Pathologie médicale.	BARIETY.
Pathologie médicale.	Etienne BERNARD.
Hydrologie.	Justin BESANÇON.
Bactériologie.	BONNET.
Chimie.	BOULANGER.
Pathologie médicale.	BOULIN.
Pathologie médicale.	BROUET.
Histologie.	BULLIARD.
Pathologie médicale.	CACHERA.
Anatomie.	CORDIER.
Pathologie médicale.	COSTE.
Urologie.	Roger COUVELAIRE.
Anatomie pathologique.	DELARUE.
Pathologie médicale.	DELAY.
Physique.	H. DEGREZ.
Médecine légale.	DESOILLE.
Obstétrique.	DIGONNET.
Physique.	DOGNON.
Pathologie chirurgicale.	FEVRE.
Pathologie chirurgicale.	FUNCK-BRENTANO.
Parasitologie.	GALLIARD.
Pathologie médicale.	GARCIN.
Anatomie pathologique.	Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Pathologie médicale.	DE GENNES.
Histologie.	GIROUD.
Pathologie médicale.	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie.	HALPHEN.
Hygiène.	JOANNON.
Obstétrique.	LACOMME.
Obstétrique.	LANTUEJOL.
Parasitologie.	LAVIER.
Pathologie médicale.	LELONG.
Pathologie expérimentale.	LEMAIRE.
Pathologie médicale.	LENEGRE.
Pharmacologie.	Mlle J. LEVY.
Pathologie médicale.	MARCHAL.
Pathologie chirurgicale.	MENEGAUX.
Pathologie médicale.	MOLLARET.
Pathologie médicale.	MOUQUIN.

Pathologie chirurgicale.	MM.
Pathologie chirurgicale.	PATEL.
Ophtalmologie.	PETIT-DUTAILLIS.
Pysiologie.	RENARD.
Pathologie chirurgicale.	RICHET.
Pathologie chirurgicale.	SENEQUE.
Pathologie chirurgicale.	SICARD.
Pathologie médicale.	SOULIE.
Obstétrique.	SUREAU.
Pathologie médicale.	TURPIN.
Pathologie chirurgicale.	WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

Pathologie chirurgicale.	MM.
Pharmacologie.	ALGLAVE.
Physiologie.	BUSQUET.
Obstétrique.	CHAILLEY-BERT.
Pathologie chirurgicale.	GUENIOT.
Pathologie chirurgicale.	HEITZ-BOYER.
Obstétrique.	LARDENNOIS.
Parasitologie.	LE LORIER.
Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE.
Médecine légale.	VAUDESCAL.
Anatomie pathologique.	PIEDELIEVRE.
	HUGUENIN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
	ALAJOUANINE.
	BRULE.
	CATHALA.
	CHABROL.
	CHEVALLIER.
Clinique médicale.	DONZELOT.
	DUVOIR.
	GASTINEL.
	G. LAROCHE.
	LIAN.
	MOREAU.
	SESARY.
	BASSET.
	BROCQ.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale.	GATELLIER.
	DE CAUDRAT D'ALLAINES.
	LEVEUF.
	MOULONGUET.
	MOURE.
	QUENU.
	FEL.
Clinique obstétricale.	ECALLE.
	METZGER.
	PORTES.
	VIGNES.

V. — CHARGÉS DE COURS

Education physique.	MM.
Radiologie clinique.	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Stomatologie.	WEIL-HALLE.
Puériculture.	LEDoux-LEBARD.
	RUPPE.

A MON PERE

A MA MERE

MEI AMICIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR C. SOULA

Professeur de Physiologie

Qui nous a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de
notre jury de thèse.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BUGNARD

Professeur de Pharmacodynamie

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUSTIER

Professeur de Chimie et Toxicologie
Officier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAS

Professeur agrégé à la Faculté

MONSIEUR LE PROFESSEUR VALDIGUIE

Professeur agrégé à la Faculté

Le syndrome d'hyperfolliculinisme mis en évidence par les travaux de SEGUY et de Gilbert DREYFUS a pris place dans la pathologie endocrinienne.

Ce syndrome ne s'observe jamais à l'état pur. Les observations faites par le Docteur M. FERRIER, chef du Service d'endocrinologie de l'hôpital Boullan, qu'il a eu l'obligeance de mettre à notre disposition incitent à penser que l'hyperfolliculinisme est un état plus souvent secondaire que primitif associé à d'autres troubles endocriniens.

Nous n'en apportons pas la preuve, mais simplement des présomptions favorables.

L'étiologie du syndrome d'hyperfolliculinisme est mal connue. D'après les études de VARENGOT nous admettrons deux catégories de causes : les causes certaines d'ordre anatomiques, ce sont d'une part les lésions dystrophiques de l'ovaire, principalement les kystes folliculaires, d'autre part les tumeurs de la granulosa et celles de thèque interne.

Mais le syndrome d'hyperfolliculinisme s'observant chez des sujets ne présentant pas de lésions anatomiques de l'ovaire, nous admettrons avec VARENGOT qu'il existe des causes uniquement d'ordre fonctionnel dues à un trouble de la régulation ova-

rienne. Ces troubles se manifestent vers le quatorzième jour qui suit la date du début des règles précédentes. Ces troubles peuvent durer jusqu'aux règles, le plus souvent ils durent trois ou quatre jours et diminuent d'intensité. Les malades sont énervées, agitées, se plaignent de douleurs mammaires, sensation de tension douloureuse, de gonflement, parfois gonflement des membres, on observe des signes de congestion utéro-ovarienne, douleurs pelviennes, petites pertes sanglantes. Ces troubles sont bien imputables à l'hyperfolliculinisme, en effet une exploration cyto-hormonale nous le prouve, la constatation d'une hyperplasie de l'endomètre est un symptôme certain d'un état d'hyperfolliculinisme; par contre les méthodes de dosage des corps œtrogènes, soit dans les urines, soit dans le sang sont trop sujettes à des causes d'erreurs pour avoir une valeur diagnostique.

L'étude des troubles de la régulation ovarienne déterminant le syndrome d'hyperfolliculinisme montre qu'il existe un état d'hyperpituitarisme initial; il s'agit vraisemblablement d'une hyperactivité de l'hormone gonadotrope qui détermine une production anormale de folliculine, la physiologie nous montre en effet que l'hypophyse et la folliculine sont synergiques.

Les manifestations du syndrome d'hyperfolliculinisme sont de quatre ordres :

1° Des troubles menstruels. Il s'agit le plus souvent d'une diminution d'abondance du flux menstruel, mais ces troubles peuvent être très variés et contradictoires, nous nous trouvons en présence d'une hyperménorrhée, d'une polyménorrhée, d'une hypoménorrhée, d'une aménorrhée. En présence de tels troubles, il faut pratiquer un examen gynécologique. S'il est négatif, s'il n'existe aucuns troubles d'ordre général ou d'ordre hématologique, les troubles menstruels sont imputables à un déséquilibre hypophyso-ovarien; or actuellement il n'est pas possible de délimiter avec certitude quelle part revient à l'ovaire et quelle revient à l'hypophyse, les titrages hormonaux ne permettent pas de déterminer avec exactitude quelle est la part de l'une ou de l'autre, nous ne pouvons obtenir que des signes de probabilité par l'étude des manifestations cliniques.

2° Des troubles hypophysaires qui seront recherchés par l'anamnèse :

— antérieurs à la puberté, ce sont des troubles de croissance; mais l'hypophyse peut n'être pas seule en cause, la thyroïde, le thymus; les carences alimentaires peuvent donner de telles manifestations;

— à la puberté. La menstruation est une manifestation cyclique de l'activité hypophyso-ovarienne;

un défaut de synchronisme entre ces deux éléments détermine des troubles qui par leurs manifestations permettent de déterminer quelle est la glande dont le fonctionnement est lésé. Nous avons pu ainsi observer un développement des caractères sexuels sans menstruation ou inversement. L'interprétation de ces troubles demande de la prudence, nous admettons avec le Docteur FERRIER que « tout trouble du synchronisme hypophyso-ovarien qui n'atteint pas un an ne mérite pas d'être retenu ».

— après la puberté. Il est possible d'estimer l'activité hypophysaire en la comparant à l'activité ovarienne; trois variations peuvent se présenter :

— L'activité ovarienne bloque l'activité de l'hormone de croissance.

— L'activité ovarienne étant normale, la croissance se produit normalement.

— L'activité ovarienne paraît exciter l'activité de l'hormone de croissance.

L'observation suivante qui nous a été communiquée par le Docteur FERRIER mettra en évidence l'importance de ces notions :

« M^{me} B., 32 ans, consulte pour troubles de menstruation consistant en périodes fréquentes d'aménorrhée, dont la plus longue a duré deux ans, périodes entrecoupées de phases au cours desquelles la malade a présenté soit de l'hypoménorrhée, soit de l'oligoménorrhée, soit de l'hyperménorrhée. L'in-

terrogatoire nous apprend que sa première menstruation est apparue sous forme hémorragique à l'âge de 17 ans. Ses caractères sexuels secondaires ont apparu à 11 ans, soit six ans avant la première menstruation. La malade déclare qu'à 12 ans elle était très femme et que ce fut une surprise pour son médecin de famille d'en ne pas voir apparaître la menstruation. L'examen gynécologique ne révèle aucune lésion organique. »

Interprétons les données cliniques que la malade nous fournit en fonction des manifestations endocriniennes.

— Les caractères sexuels secondaires apparaissent à 11 ans, atteignent leur développement à 12 ans; donc activité précoce de l'ovaire qui confirme l'activité hypophysaire.

— A 12 ans, M^{me} B., mesurait 1 m. 52, c'était une enfant grande, trop peut-être. On peut en conclure que l'activité ovarienne a excité l'hormone de croissance.

— Par ailleurs la menstruation n'apparaît qu'à 17 ans. Nous savons qu'il ne s'agit pas d'un retard attribuable à l'hypophyse, la croissance du sujet nous le prouve, pas plus qu'il ne s'agit d'une insuffisance ovarienne puisque les caractères sexuels sont normaux et même trop accusés. Nous sommes bien en présence d'un syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne qui se traduit par une hyperfolliculinémie.

III. — Des signes ovariens. Ces signes sont pathognomonique de l'hyperfolliculinisme mais nous ne pouvons déterminer quelle est l'activité glandulaire qui prédomine, de l'ovaire ou de l'hypophyse; ces signes sont les suivants :

1) Congestion mammaire prémenstruelle. Excellent signe de l'état d'hyperfolliculinisme, il est constant et se manifeste par une sensation de gonflement de chaleur au niveau du mamelon.

2) La congestion utérine prémenstruelle qui se manifeste par l'apparition de petites pertes sanglantes faisant penser à l'arrivée des règles.

3) Des poussées congestives à distance qui démontrent l'influence de la poussée congestive ovarienne sur le système endocrinien en dehors de la sphère génitale. La glande qui réagit le plus et qui est le plus souvent atteinte est la thyroïde ; son développement est tel qu'il fait penser à un goitre mais sa consistance spéciale, pateuse, la disparition du gonflement au moment du maximum du flux menstruel démontre qu'il s'agit d'une poussée congestive secondaire à la poussée congestive ovarienne.

L'hypophyse est touchée par cette poussée congestive, elle se manifeste chez certains sujets par une épistaxis cataméniale.

D'autres malades accuseront des douleurs vésicales avec dysurie.

4) Les variations de l'activité thyreotrope de l'hypophyse accompagnent le syndrome d'hyperfolliculinisme, démontrent l'interdépendance des deux glandes. Deux cas peuvent se présenter :

Si nous sommes en présence d'une malade dont l'activité hypophysaire est inhibée pendant la poussée congestive ovarienne prémenstruelle nous observons des signes d'hypothyroïdisme, embonpoint, troubles circulatoires, érythrose sus-malléolaire ou acrocyanose, de l'apathie, de l'hypotension, un abaissement du métabolisme de base ; par contre les caractères sexuels sont et restent normaux. L'étude des variations du métabolisme basal pratiquée à des dates optima montre que l'état d'hypothyroïdie n'est pas fixé mais qu'il suit les oscillations d'un cycle réglé.

Par contre si la poussée ovarienne excite l'activité de l'hypophyse, nous observerons des signes d'hypo ou d'hyperthyroïdisme durant le cycle menstruel ; ces états sont mis en évidence par les variations du métabolisme de base, son caractère oscillant durant le cycle menstruel démontre cette alternance.

La parathyroïde paraît obéir aux mêmes influences ; on observe fréquemment des troubles du métabolisme calcique, des troubles de la teneur en phosphates du sérum.

5) Les variations de l'activité de l'hormone ocytotique, trois variations peuvent se présenter :

— Au moment des périodes menstruelles et du quinzième jour une excitation de l'activité de l'hormone ocytocique qui se traduit par un état d'hyper-tonocité, notamment du muscle utérin ; suivie de phases intercalaire normale.

— Au contraire si la poussée congestive ovarienne inhibe l'activité de l'hormone ocytocique, nous observerons une tonicité normale au moment des périodes menstruelles et du quinzième jour avec avec phase d'hypotonicité intercalaire.

— Un état rythmé peut être mis en évidence.

L'hormone ocytocique de la post-hypophyse ne paraît pas seule atteinte au cours du syndrome d'hyperfolliculinisme ; on observe fréquemment chez des malades des troubles du métabolisme de l'eau, on observe de la rétention aqueuse et de l'augmentation du chlore ; là encore le maximum de rétention se manifeste pendant la période s'étendant du quinzième jours aux règles, tandis que l'élimination redevient normale pendant la menstruation.

Ces différents états représentent bien un aspect de l'interdépendance hypophyso-ovarienne, il semble que l'action de la folliculine soit l'agent déterminant d'après les faits cliniques mais l'étude du bilan endocrinien et du titrage biologique ne permettent pas de le démontrer.

IV. — Des troubles nerveux. C'est le quatrième signe du syndrome d'hyperfolliculinisme. Troubles

vago-sympathique, troubles psychiques. La manie, la confusion, l'onirisme paraissent en rapport avec l'hyperfolliculinisme. D'autres syndromes morbides apparaissent avec la menstruation, l'épilepsie, la migraine, les périodes d'agitation et de dépression qui caractérisent la psychose maniaque dépressive. Les crises d'hypersomnies prolongée paraissent rythmées par le cycle menstruel; c'est là, en effet, le signe caractéristique qui met en évidence l'action de l'hyperfolliculinisme, tous ces troubles s'aggravent pendant la période du quinzième jour aux règles et s'atténuent pendant la menstruation.

Nous ne pouvant pas conclure que l'hyperfolliculinisme détermine ces manifestations morbides, nous constaterons simplement qu'il existe une relation entre elles.

V. — Les complications qui surviennent au cours du syndrome d'hyperfolliculinisme sont dues à des troubles du fonctionnement des glandes endocrines, principalement l'utérus, la glande mammaire, la thyroïde. La prédominance de certains signes ou l'association à d'autres montrent l'interdépendance du système endocrinien et de l'ovaire et de l'hyperfolliculinisme avec l'hyper ou l'hypofonctionnement des autres sécrétions endocrines; nous pourrions observer des formes associées à une hyperthyroïdie à une insuffisance surrénalienne, à des troubles psychique, avec une hyperlaxité ligamentaire, des for-

mes à prédominance symptomatique, avec des phénomènes urticariens ou asthmatiques; l'observation suivante en est un exemple précis : « Une femme de 37 ans, atteinte depuis l'enfance d'asthme nocturne discret présente depuis sept ans des crises d'asthme paroxystiques à répétition survenant quatre jours avant les règles, s'atténuant et disparaissant avec celles-ci. Ces crises sont caractérisées par une forte hyperthermie, un écoulement nasal, une éruption cutanée prurigineuse, une poussée de néphrite avec douleurs lombaires, oligurie, hématurie, albuminurie atteignant 1 gr. 50 par litre, présence de cylindres granuleux dans les urines, recrudescence paroxystique de l'asthme qui prend le type humide. L'examen gynécologique ne révèle aucune lésion anatomique de l'utérus ni des annexes ». Des injections de progestérone ont très rapidement et définitivement semble-t-il, fait disparaître toutes les manifestations cliniques à l'exception de l'asthme qui ne présente cependant plus de paroxysme prémenstruel.

S'il n'est pas possible dans tous les cas d'admettre le test thérapeutique comme certain, nous admettrons que dans ce cas il ne peut être mis en doute. L'apparition d'un syndrome d'hyperfolliculinisme d'ordre fonctionnel a bien déterminé les crises d'asthme paroxystiques et l'apparition d'un syndrome de néphrite intermittente.

Conclusion

De ces quelques remarques il semble ressortir que le syndrome d'hyperfolliculinisme d'ordre fonctionnel n'existe pas à l'état pur, mais qu'il est co-existant avec un autre trouble endocrinien, principalement hypophysaire. Ce trouble endocrinien ne se manifestent nettement que lors des poussées congestives ovariennes survenant du quinzième jour aux règles.

Si nous admettons que le syndrome d'hyperfolliculinisme s'accompagne presque toujours, comme le montre ces observations, d'un trouble de l'activité des hormones hypophysaires, nous déduirons que l'hyperfolliculinisme se complique immédiatement d'insuffisance hypophysaire et d'insuffisance lutéinique; faisant abstraction de la clinique; la physiologie nous montre que :

— La folliculine en excès entrave la formation du corps jaune;

— La folliculine en excès exerce sur l'antehypophyse une action inhibitrice.

VU : *Le Président de la Thèse,*

C. SOULA,

VU : *Le Doyen,*

P. GORSE,

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 19 juillet 1940

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

R. DELTHEIL,

IMPRIMERIE TOULOUSAIN (RAOUL LION)

2, rue Romiguières — TOULOUSE
